

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tinjauan Tentang Nyeri**

Nyeri merupakan keluhan yang membawa seseorang datang mencari pertolongan dokter, karena merupakan gejala utama berbagai penyakit dan sangat mempengaruhi kualitas hidup dan status fungsional seseorang (Marina, 2008). Nyeri atau peradangan adalah bagian dari mekanisme homeostasis bagi tubuh untuk memperbaiki diri (*self repair*) dari kerusakan jaringan. Namun demikian, rasa nyeri, bengkak dan panas yang menyertai peradangan merupakan efek yang terasa tidak nyaman. Pada kondisi peradangan, dihasilkan mediator radang seperti prostaglandin, bradikinin dan histamin yang menimbulkan rasa nyeri (Robbins dan Kumar, 2005).

##### **2.1.1 Klasifikasi Nyeri**

Secara umum nyeri dibagi menjadi dua yaitu nyeri akut dan nyeri kronis. Klasifikasi ini berdasarkan pada waktu atau durasi terjadinya nyeri, yaitu :

a. **Nyeri Akut**

Nyeri akut adalah pengalaman nyeri sementara yang menimbulkan ketidaknyamanan pada individu selama kurang dari enam bulan (Chapman, 1991; Turk, Meichenbaum dan Genest, 1983 dalam Sarafino dan Smith, 2011). Pada umumnya nyeri akut dapat berhenti tanpa terapi atau berkurang sejalan dengan penyembuhan jaringan (Marina, 2008).

b. **Nyeri Kronik**

Nyeri kronik adalah pengalaman nyeri yang terus-menerus terjadi selama enam bulan atau lebih, beberapa penderita nyeri kronik cenderung memiliki kecemasan yang tinggi karena berbagai pengobatan yang dijalani tidak dapat menurunkan intensitas nyeri yang dirasakan (Sarafino dan Smith, 2011). Seringkali nyeri kronik ini tidak ditemukan penyebab yang jelas atau tidak dapat diidentifikasi, sehingga sering disebut sebagai penyakit tersendiri "*pain illness*" (Marina, 2008).

### 2.1.2 Mekanisme Nyeri

Nyeri berdasarkan mekanismenya melibatkan persepsi dan respon terhadap nyeri tersebut. Mekanisme timbulnya nyeri melibatkan empat proses, yaitu: transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi. Keempat proses tersebut akan dijelaskan sebagai berikut:

a. Transduksi/*transduction*

Transduksi adalah proses dari stimulasi nyeri dikonversi ke bentuk yang dapat diakses oleh otak (Turk & Flor, 1999). Proses transduksi dimulai ketika *nociceptor* yaitu reseptor yang berfungsi untuk menerima rangsang nyeri teraktivasi. Aktivasi reseptor ini (*nociceptors*) merupakan sebagai bentuk respon terhadap stimulus yang datang seperti kerusakan jaringan.

b. Transmisi/*transmission*

Transmisi adalah serangkaian kejadian-kejadian *neural* yang membawa impuls listrik melalui sistem saraf ke area otak. Proses transmisi melibatkan saraf aferen yang terbentuk dari serat saraf berdiameter kecil ke sedang serta yang berdiameter besar (Davis, 2003).

c. Modulasi/*modulation*

Proses modulasi mengacu kepada aktivitas *neural* dalam upaya mengontrol jalur transmisi *nociceptor* tersebut (Turk & Flor, 1999). Proses modulasi melibatkan sistem *neural* yang kompleks. Ketika impuls nyeri sampai di pusat saraf, transmisi impuls nyeri ini akan dikontrol oleh sistem saraf pusat dan mentransmisikan impuls nyeri ini ke bagian lain dari sistem saraf seperti bagian kulit/bagian luar.

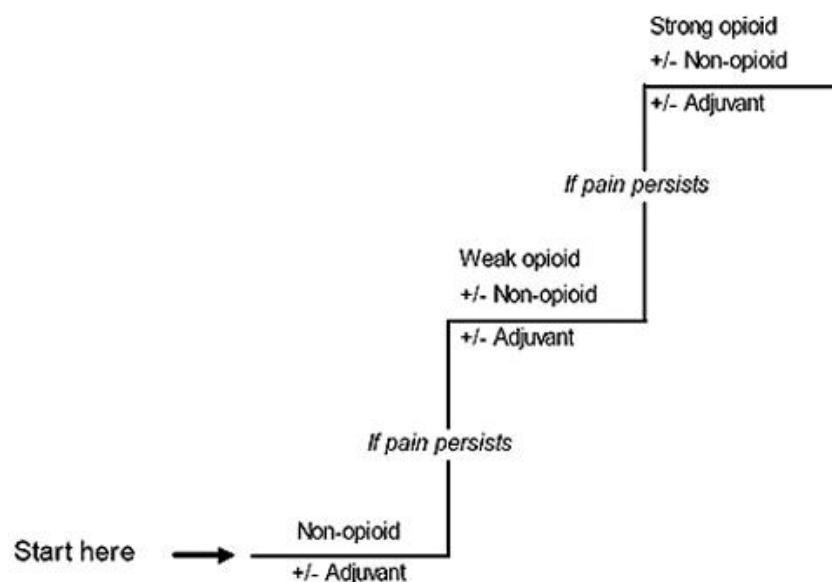
d. Persepsi/*perception*

Persepsi adalah proses yang *subjective*. Proses persepsi ini tidak hanya berkaitan dengan proses fisiologis atau proses anatomis saja, akan tetapi juga meliputi *cognition*/pengenalan dan *memory*/mengingat (Davis, 2003). Oleh karena itu, faktor psikologis, emosional dan perilaku juga muncul sebagai respon dalam mempersepsikan pengalaman nyeri tersebut. Proses persepsi ini jugalah yang menjadikan nyeri tersebut suatu fenomena yang melibatkan multidimensional.

## 2.2 Tinjauan Tentang Analgesik

Menghilangkan rasa nyeri merupakan hal yang sangat diinginkan oleh pasien, salah satu cara yang dapat digunakan dalam mengatasi nyeri ini adalah dengan pemberian obat. Debais Mishra *et al.*, (2011) menyatakan bahwa obat yang dapat mengubah sensitivitas nyeri atau menghilangkan nyeri disebut sebagai obat penghilang rasa sakit atau analgesik.

Pilihan paling umum untuk mengatasi nyeri adalah pemberian obat analgesik, analgesik biasanya sekaligus berefek sebagai antipiretik dan anti-inflamasi (Gunawan, 2002). Tjay dan Rahardja (2007). menyebutkan analgesik adalah senyawa yang dalam dosis terapeutik meringankan atau menekan rasa nyeri, tanpa memiliki kerja anestesi umum. Analgetik terbagi menjadi dua kelompok utama yaitu analgetik opioid dan analgetik non-opioid.



**Gambar 2.1. Pengobatan Nyeri Menggunakan Analgesik**

### 2.2.1 Analgesik Opioid

Analgesik opioid merupakan kelompok obat yang selain memiliki efek analgesik, juga memiliki efek seperti opium (Gunawan dkk, 2008). Analgesik opioid digunakan dalam penatalaksanaan nyeri sedang sampai berat (Price dan Wilson, 2005). Obat analgesik golongan opioid dalam mengurangi rasa nyeri dengan dua cara (Syahrudin *et al.*, 2014) :

- a. Mengaktifasi reseptor K sehingga terjadi peningkatan *efflux*  $K^+$ .

b. Menghambat *influx*  $\text{Ca}^{2+}$

Peningkatan *efflux*  $\text{K}^{+}$  dan penurunan *influx*  $\text{Ca}^{2+}$  akan menghambat pengeluaran neurotransmitter dan juga transmisi nyeri pada jarasnya masing-masing.

### 2.2.2 Analgesik Non-opioid

Obat analgetik golongan non-opioid biasanya berupa NSAID yang dapat mengurangi rasa nyeri dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX), baik COX-1 maupun COX-2. Penghambatan enzim ini akan menurunkan produksi *prostaglandin* yang berfungsi sebagai mediator kimia dalam perkembangan rasa nyeri (A Munir, dkk., 2007).

## 2.3 Tinjauan Tentang *Non Steroid Anti-inflammatory Drug*

Obat analgesik antiinflamasi secara umum dikelompokkan dalam golongan steroid non steroid. Penggunaan *Non Steroid Anti-inflammatory Drugs* atau biasa disebut NSAID dianggap lebih rasional karena memberi efek analgesik dan antiinflamasi sekaligus (Gunawan, 2002).

Lathifah (2012) menyatakan bahwa NSAID efektif mengurangi nyeri dengan intensitas ringan sampai sedang, untuk nyeri yang lebih berat diperlukan analgesik yang tidak menimbulkan ketergantungan. Gunawan (2002) juga menyatakan bahwa alasan penggunaan NSAID memberi efek yang nyata untuk mengurangi rasa sakit dan peradangan, tidak menimbulkan efek samping yang besar dan terjangkau secara ekonomis. NSAID merupakan suatu kelompok sediaan dengan struktur kimia yang sangat heterogen, dimana efek samping dan efek terapinya berhubungan dengan kesamaan mekanisme kerja obat ini pada enzim *cyclooxygenase* (COX) (Fajriani, 2008).

### 2.3.1 Mekanisme Obat NSAID

Menurut Gunawan (2002), NSAID secara farmakologis menghambat kerja enzim *cyclooxygenase* sehingga prostaglandin tidak dihasilkan. Obat NSAID dikelompokkan berdasarkan selektifitas hambatannya pada penemuan dua bentuk enzim *constitutive cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *inducible cyclooxygenase-2* (COX-2). COX-1 selalu ada di berbagai jaringan tubuh dan berfungsi dalam mempertahankan fisiologi tubuh seperti produksi mukus di lambung tetapi

sebaliknya, COX-2 merupakan enzim indusibel yang umumnya tidak terpantau di kebanyakan jaringan, tapi akan meningkat pada keadaan inflamasi atau patologik. NSAID yang bekerja sebagai penyekat COX akan berikatan pada bagian aktif enzim pada COX-1 dan atau COX -2 (Fajriani, 2008).

### **2.3.2 Efek Samping Obat NSAID**

Obat-obat NSAID yang termasuk dalam penghambat selektif COX-1 memberikan efek analgesik yang cukup baik dan nyata akan tetapi sayangnya memberi resiko toksisitas saluran cerna yang besar, dapat mengakibatkan gangguan fungsi ginjal dan perdarahan pasca bedah (Lelo dkk, 2005). Sulistia Gan (2007) juga menyebutkan bahwa efek samping yang paling sering terjadi adalah induksi tukak lambung atau tukak peptik yang kadang-kadang disertai dengan anemia sekunder akibat pendarahan saluran cerna.

## **2.4 Tinjauan Tentang Senyawa Turunan Asam Salisilat**

Asam salisilat bermanfaat untuk mengobati nyeri yang tidak spesifik misalnya sakit kepala, nyeri sendi, nyeri haid, neuralgia dan mialgia. Dosis salisilat untuk indikasi analgesik dewasa adalah 325 mg-650 mg, diberikan secara oral tiap 3 atau 4 jam. Untuk anak 15-20 mg/kgBB, diberikan tiap 4-6 jam dengan dosis total tidak melebihi 3,6 g per hari (Sulistia Gan, 2007).

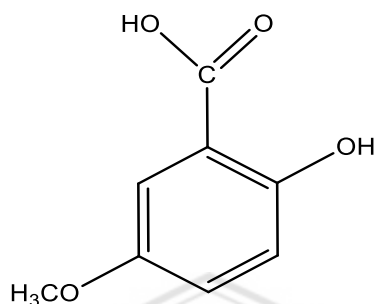
Turunan asam salisilat atau derivat asam salisilat merupakan obat NSAID dari subgolongan karboksilat, yang memiliki efek analgesik dan hanya efektif terhadap nyeri dengan intensitas rendah sampai sedang dan terhadap nyeri yang berkaitan dengan inflamasi. Asam salisilat sangat iritatif, sehingga hanya digunakan sebagai obat luar. Derivatnya yang dapat dipakai secara sistemik, adalah ester salispilat dari asam organik dengan substitusi pada gugus hidroksil, misalnya aspirin (Sulistia Gan, 2007).

## **2.5 Tinjauan Tentang Bahan Sintesis**

### **2.5.1 Tinjauan Tentang Asam 5-metoksi Salisilat**

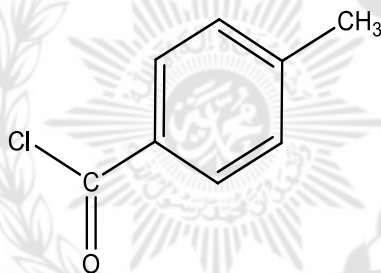
Asam 5-metoksi salisilat merupakan senyawa turunan asam salisilat yang memiliki rumus molekul  $C_8H_8O_4$  dengan berat molekul 168.148 g/mol (Pubchem, 2005). Senyawa ini berbentuk serbuk kristal yang halus dengan kelarutan dalam

air 1,7 g/L pada suhu 10°C, asam 5-metoksi salisilat memiliki titik didih pada suhu 662,85°C dan titik lebur 512,91°C (ChemDraw Application, 2010).



**Gambar 2.2. Struktur Senyawa Asam 5-metoksi Salisilat**

### 2.5.2 Tinjauan Tentang 4-Metilbenzoil Klorida



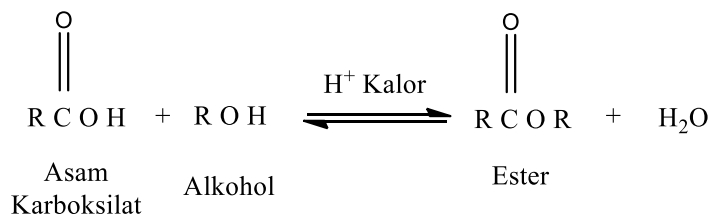
**Gambar 2.3. Struktur Senyawa 4-metilbenzoil Klorida**

4-metilbenzoil klorida merupakan senyawa turunan asam benzoat yang mudah bereaksi dan dapat digunakan sebagai dasar penambahan gugus asil dalam alkohol, fenol dan amina. Senyawa ini memiliki rumus molekul  $C_{10}H_7ClO$  dengan sinonim *p*-toluyl klorida. 4-metilbenzoil klorida berbentuk cairan, mempunyai berat jenis relatif 1,062 g/mL, titik lebur 4°C dan stabil pada suhu 2-8°C (Sigma-Aldrich, 2013).

### 2.6 Tinjauan Tentang Reaksi Esterifikasi

Modifikasi turunan yang dapat dilakukan pada struktur turunan asam salisilat adalah mengubah gugus karboksil dan hidroksil yang dihidrolisis menjadi aspirin serta cincin aromatik untuk merubah gugus fungsional (Purwanto dan Susilowati, 2000). Metode esterifikasi dibagi menjadi dua yaitu esterifikasi model Fischer dan esterifikasi dengan gugus Asil Halida. Esterifikasi model Fischer

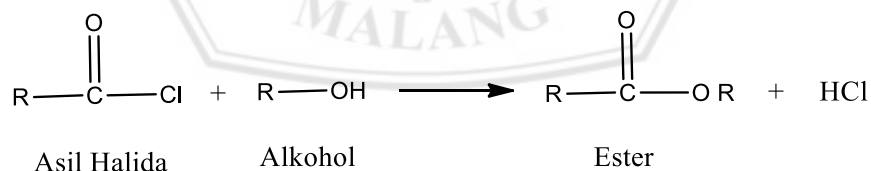
adalah asam karboksilat dan alkohol yang dikatalis oleh asam (biasanya HCl atau H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) yang dipanaskan, sehingga terdapat kesetimbangan dengan ester dan air.



**Gambar 2.4. Reaksi Esterifikasi Fischer**

Gugus asil halida merupakan turunan asam karboksilat yang paling reaktif. Reaksi antara asil halida dan alkohol adalah analog reaksi asil halida dan air. Reaksi ini merupakan metode yang sangat baik untuk pembuatan ester (Elisa, 2012).

Pada reaksi esterifikasi dapat terjadi reaksi substitusi jika kedua bahan baku saling mempertukarkan gugus dan membentuk dua produk baru. Mekanisme reaksi ini dimulai dengan penyaringan elektrofilik ataupun nukleofilik dan biasa terjadi pada proses heterolisis.



**Gambar 2.5 Reaksi Esterifikasi Asil Halida**

Pada penelitian ini, dilakukan reaksi esterifikasi dengan memodifikasi senyawa turunan asam salisilat baru yaitu antara asam 5-metoksi salisilat dengan 4-metilbenzoyl klorida dan menghasilkan senyawa Asam O-(4-metilbenzoyl)-5-metoksisalisilat yang memiliki struktur yang hampir sama dengan aspirin sehingga diharapkan dapat memberikan aktivitas analgesik yang lebih poten.

## 2.7 Tinjauan Tentang Uji Kemurnian & Identifikasi Struktur

### 2.7.1 Tinjauan Tentang Titik Lebur

Titik lebur didefinisikan sebagai temperatur dimana zat padat berubah menjadi cairan pada tekanannya satu atmosfer. Titik lebur merupakan suatu zat padat yang tidak mengalami perubahan yang berarti dengan adanya perubahan tekanan. Titik lebur diartikan sebagai jarak antara suhu awal atau permulaan dan suhu akhir atau peleburan zat.

Uji titik lebur menggunakan alat *Electrothermal Melting Point Apparatur Stuart*. Alat ini diatur agar temperatur naik secara perlahan-lahan dan temperatur tersebut dicatat apabila mengalami perubahan wujud dari serbuk menjadi cair dan meleleh sempurna. Senyawa dikatakan murni apabila memiliki rentang titik lebur 1-2°C (Ifada *et al.*, 2013).

### 2.7.2 Tinjauan Tentang Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Kromatografi adalah teknik pemisahan campuran berdasarkan perbedaan kecepatan perambatan komponen dalam medium tertentu. Kromatografi Lapis Tipis (KLT) merupakan cara pemisahan campuran senyawa menjadi senyawa murninya dan mengetahui kuantitasnya yang akan digunakan. Pemisahan menggunakan KLT berlangsung cepat dan mudah untuk melihat kemurnian suatu sampel maupun karakterisasi sampel dengan menggunakan standar. Cara ini praktis untuk analisis skala kecil karena hanya memerlukan bahan yang sangat sedikit dan waktu yang dibutuhkan singkat (Watson, 2009).

Pada kromatografi, komponen-komponennya akan dipisahkan antara dua buah fase yaitu fase diam dan fase gerak. Fase diam akan menahan komponen campuran sedangkan fase gerak akan melarutkan zat komponen campuran. Komponen yang mudah tertahan pada fase diam akan tertinggal, sedangkan komponen yang mudah larut dalam fase gerak akan bergerak lebih cepat. Kemurnian suatu senyawa bisa dilihat dari jumlah bercak yang terjadi pada plat KLT atau jumlah puncak pada kromatogram KLT. Pemisahan menggunakan KLT sering digunakan karena sifatnya yang sensitif, murah dan mudah digunakan (Rouessac dan Rouessac, 2007).

Pelarut yang dipilih harus disesuaikan dengan sifat kelarutan senyawa yang dianalisis. Bahan lapis tipis seperti silika gel adalah senyawa yang tidak



bereaksi dengan pereaksi-pereaksi yang lebih reaktif. Data yang diperoleh dari KLT adalah nilai  $R_f$  yang berguna untuk identifikasi senyawa. Nilai  $R_f$  dapat didefinisikan sebagai jarak yang ditempuh oleh senyawa dari titik asal dibagi dengan jarak yang ditempuh oleh pelarut dari titik asal. Oleh karena itu bilangan  $R_f$  selalu lebih kecil dari 1,0. Nilai  $R_f$  untuk setiap noda dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$R_f = \frac{\text{jarak (cm) dari garis awal ke pusat noda}}{\text{jarak (cm) dari garis awal ke garis depan pelarut}}$$

### 2.7.3 Tinjauan Tentang Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometer UV-Vis adalah alat yang biasa digunakan untuk analisis kimia kuantitatif, namun dapat juga digunakan untuk analisa kimia semi kualitatif. Prinsip kerja spektrofotometri UV-Vis didasarkan pada fenomena penyerapan sinar oleh spesi kimia tertentu di daerah ultra violet dan sinar tampak/visible (Nurul, 2001). Dikatakan sebagai UV-Vis karena spektrum elektromagnetiknya merupakan radiasi yang tampak oleh mata manusia, informasi mengenai sifat dan kuantifikasi senyawa dapat dengan cepat terbaca pada kromatogram UV-Vis detektor (Rouessac dan Rouessac, 2007).

### 2.7.4 Tinjauan Tentang Spektrofotometri Inframerah (IR)

Rouessac dan Rouessac (2007) menyebutkan bahwa FT-IR adalah salah satu teknik spektroskopi yang paling umum digunakan untuk identifikasi senyawa dan pengukuran konsentrasi di banyak sampel dan analisisnya didasarkan pada penyerapan dari radiasi elektromagnetik yang terletak diantara 1 dan 1000 nm.

Spektrofotometri inframerah berguna untuk identifikasi senyawa organik karena spektrumnya yang sangat kompleks yang terdiri dari banyak puncak-puncak (Chusnul, 2011). Dalam penelitian ini senyawa baru yang dibuat diamati dengan menggunakan FT-IR, dengan tujuan untuk mengetahui perbedaan gugus fungsi yang terdapat dalam senyawa asamO-(4-metilbenzoil)-5-metoksisalisilat dan senyawa asalnya yaitu asam 5-metoksi salisilat.

### 2.7.5 Tinjauan Tentang Spektrometer Resonansi Magnetik ( $^1\text{H-NMR}$ )

Spektrometer  $^1\text{H-NMR}$  merupakan alat analisis yang kompleks dan dapat digunakan untuk analisis struktur senyawa baik larutan maupun padatan secara

kuantitatif. Instrumen  $^1\text{H-NMR}$  memberikan informasi yang tepat mengenai rumus struktur, stereokimia, konformasi molekul bahkan identitas senyawa yang di analisis (Rouessac dan Rouessac, 2007).

Spektrometer  $^1\text{H-NMR}$  didasarkan pada penyerapan gelombang radio oleh inti-inti tertentu dalam molekul organik, apabila molekul tersebut berada dalam medan magnet yang kuat. Konsep  $^1\text{H-NMR}$  didasarkan pada suatu kenyataan bahwa inti dengan momen magnetik, yaitu berputar seperti gasing disekitar sumbu dari suatu medan magnet yang dipergunakan (Martin, dkk., 2009).

## **2.8 Tinjauan Tentang Metode Pengujian Aktivitas Analgesik**

### **2.8.1 Metode Stimulasi Panas**

Kaki mencit sangat sensitif terhadap panas dengan memberikan tanggapan melompat, mengangkat kaki dan menjilat kaki. Uji stimulasi panas biasanya menggunakan *hot plate* yaitu berupa permukaan alat yang dipanaskan dengan listrik. Suhu dikontrol antara rentang  $55\text{-}56^\circ\text{C}$  kemudian mencit ditempatkan pada permukaan *hot plate*, *stopwatch* digunakan untuk mempermudah pencatatan waktu pada detik berapa mencit memberikan reaksi berupa menjilati kaki atau mencit berusaha melompat (Debais Mishra *et al.*, 2011).

### **2.8.2 Metode Stimulasi Listrik**

Metode ini telah digunakan untuk menimbulkan rasa nyeri. Prinsip kerja metode ini adalah ekor hewan diletakkan pada tempat yang dapat dialiri listrik, kemudian diberi aliran listrik. Rangsangan nyeri didasarkan pada gerakan tersentak dan melompat. Efek analgetik dinyatakan sebagai selisih tegangan yang didapat antara hewan uji setelah diberi obat dengan sebelum diberi obat. Cara ini cocok diberikan untuk obat golongan analgetika non narkotik (Pratita, F.S.T., 2008).

### **2.8.3 Metode Geliat**

Uji aktivitas analgesik dapat dilakukan dengan metode geliat yang mana mencit diinduksi dengan asam asetat. Geliat mencit digambarkan dengan merentangnya badan mencit, tegang pada satu sisi, kaki mencit seolah memanjang ke belakang hingga perut menempel pada permukaan tempat mencit diletakkan, sampai mencit tergeliat (Debais Mishra *et al.*, 2011). Pernyataan tersebut

diperkuat oleh Lucia (2011) yang menambahkan bahwa untuk menginduksi nyeri pada mencit dapat digunakan substansi kimia seperti asam asetat glasial 0,05-0,1% sebanyak 0,1 ml pada mencit dengan bobot 20 g. Dalam waktu 5 menit setelah mencit diberi penginduksi nyeri umumnya tikus akan merasakan sakit.

#### **2.8.4 Metode Mekanik**

Metode ini menggunakan alat tekanan tapak kaki yang dimodifikasi dengan penginduksi nyeri berupa tekanan mekanik pada kaki mencit, sedangkan rasa sakit diaktualisasikan oleh hewan dengan timbulnya reflek berontak sebagai usaha untuk melepaskan diri dari rasa nyeri (Suyata, 2004).

#### **2.9 Tinjauan Tentang Penentuan ED<sub>50</sub>**

ED<sub>50</sub> merupakan dosis yang menghasilkan efek hambatan nyeri sebesar 50% berdasarkan kurva hubungan antara dosis dengan persen hambatan nyeri. Nilai ED<sub>50</sub> pada efek bertingkat diperoleh dengan mengukur efek obat pada dosis yang bervariasi, dosis yang digunakan biasanya kelipatan dua. Nilai tersebut dapat dihitung dengan menggunakan kurva hubungan log dosis - % hambatan nyeri yang diperoleh dari analisis regresi antara log dosis sebagai variabel bebas (x) dan % hambatan nyeri sebagai variabel tergantung (y) (Siswandono dan Soekardjo, 1998).